


## New epothilone derivatives useful as pharmaceuticals and in plant protection

**Patent number:** DE19820599  
**Publication date:** 1999-11-11  
**Inventor:** HOEFLE GERHARD (DE); LEIBOLD THOMAS (DE)  
**Applicant:** BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)  
**Classification:**  
- **international:** C07D493/04; C07D493/00; (IPC1-7): C07D493/08; A01N43/90; A61K31/425  
- **european:** C07D493/04  
**Application number:** DE19981020599 19980508  
**Priority number(s):** DE19981020599 19980508

Also published as:

 WO9958534 (A3)  
WO9958534 (A2)  
EP1077980 (A3)  
EP1077980 (A2)  
US6982280 (B1)

more >>

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE19820599

Substituted epothilone derivatives (I) are new. Epothilone derivatives of formula (I) are new: A = group of formula (a) and R = protecting group (compound Ia); or A = group of formula (b) and R = protecting group (compound Ib); or A = group of formula (c) and R = protecting group (compound Ic); or A = group of formula (d) and R = protecting group (compound Id'); or A = group (d) and R = H (compound Id''); Hal = halogen e.g. Br or I; R<1> = H or 1-8C alkyl; X-Y = -CH<sub>2</sub>CH-OPg or -CH=CH-; Pg = protecting group; R<2> = vinyl, monocyclic aryl or 5-6 membered heteroaryl (containing O, N and/or S atom(s)) and all optionally substituted with OR<4>, NR<5>R<6>, alkyl, alkenyl and/or alkynyl; and the vinyl and aryl are also optionally substituted by halo; R<4>, R<5> and R<6> = as for R<1>. Independent claims are also included for the preparation of compounds (Ia), (Ib), (Ic), (Id') and (Id'').

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 198 20 599 A 1**

⑤ Int. Cl. 6:  
**C 07 D 493/08**  
A 61 K 31/425  
A 01 N 43/90

②① Aktenzeichen: 198 20 599.6  
②② Anmeldetag: 8. 5. 98  
④③ Offenlegungstag: 11. 11. 99

DE 198 20 599 A 1

⑦① Anmelder:  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH  
(GBF), 38124 Braunschweig, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Forstmeyer,  
81541 München

⑦② Erfinder:  
Höfle, Gerhard, Prof. Dr., 38124 Braunschweig, DE;  
Leibold, Thomas, Dr., 38124 Braunschweig, DE

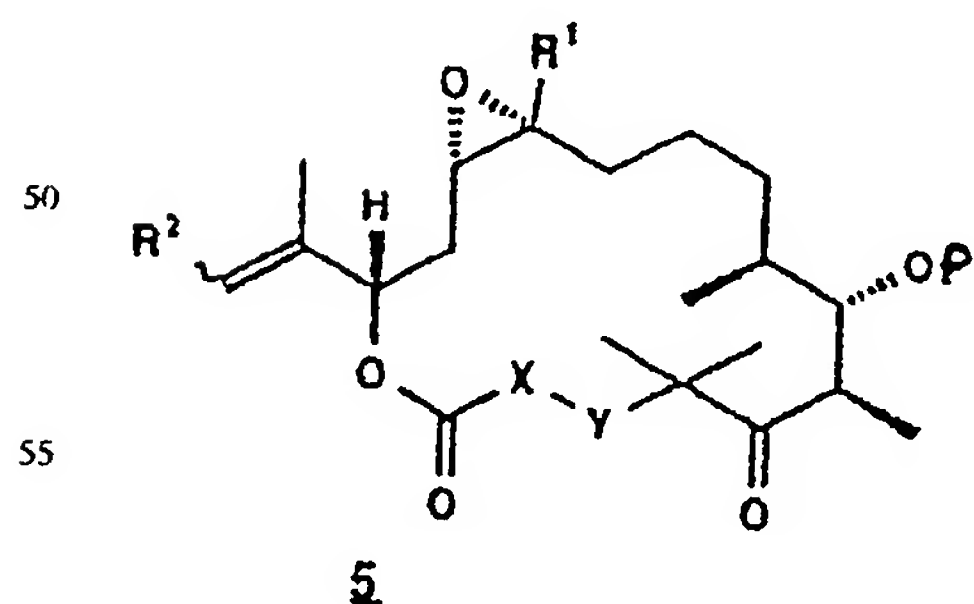
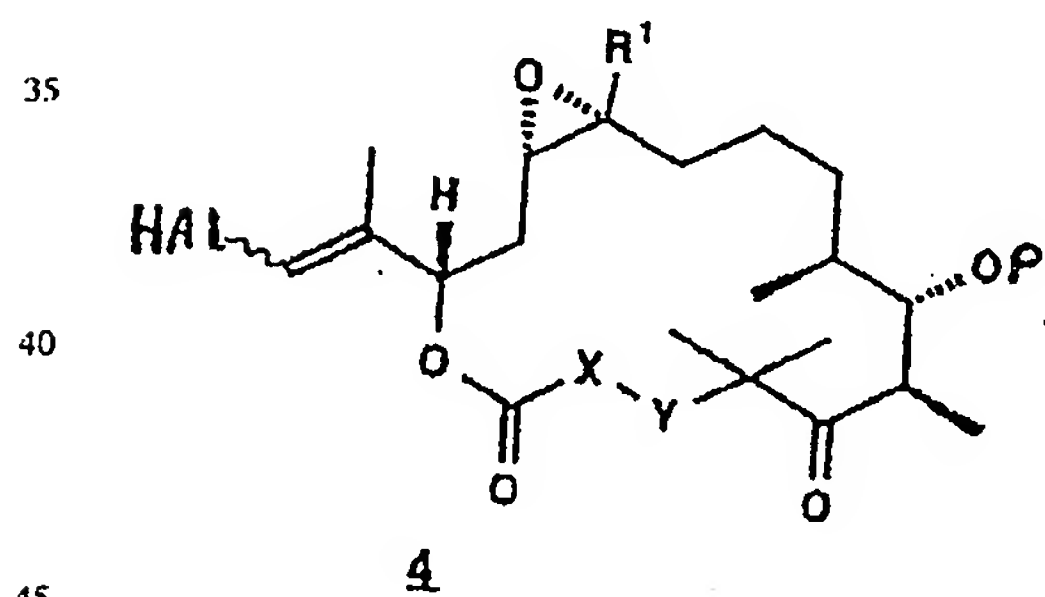
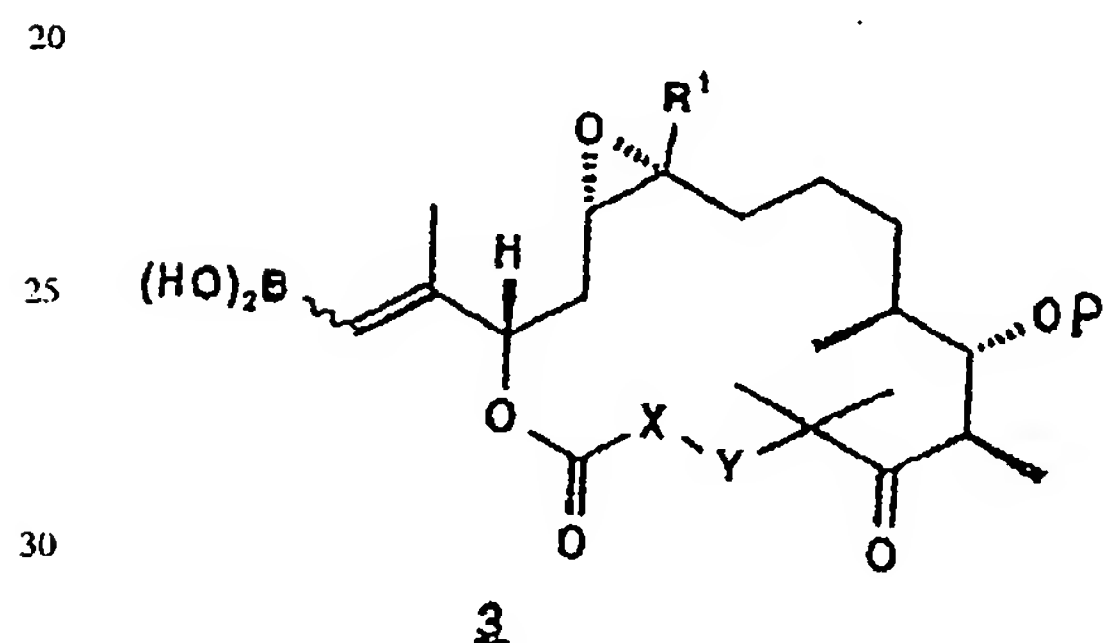
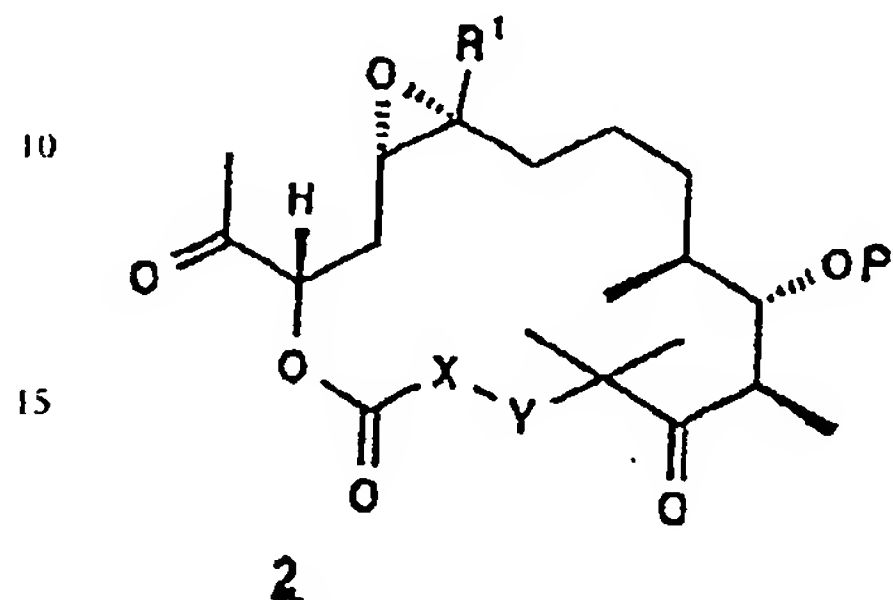
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

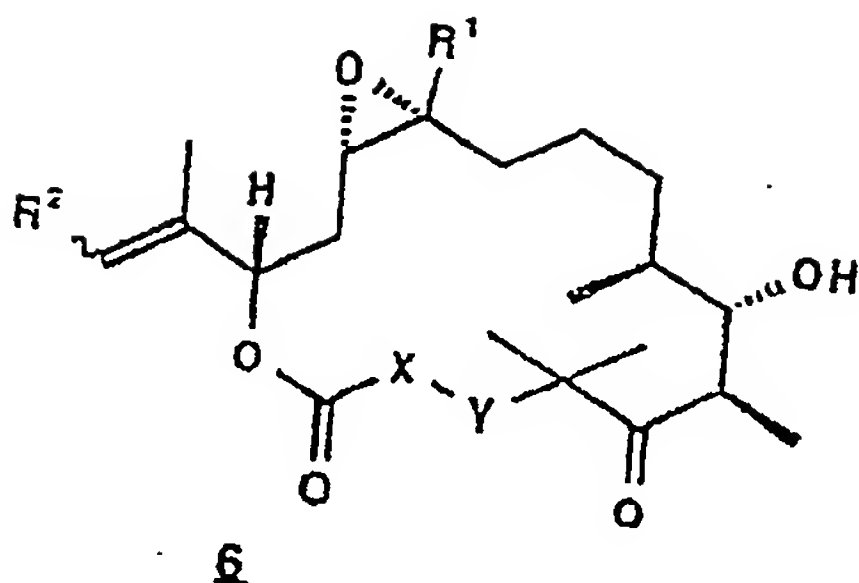
- ⑤④ Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung  
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate,  
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung  
zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmit-  
teln.

DE 198 20 599 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Lipophilinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Insbesondere betrifft die Erfindung Lipophilinderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6 sowie deren Verwendung als Arzneimitteln und Pflanzenschutzmittel.





In den vorstehenden Formeln bedeutet:

$R^1$  = ein H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_8$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe, 15

$R^2$  = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring) oder eine Vinylgruppe, die durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie  $R^1$  haben, aber von  $R^1$  unabhängig sind, oder 20

$R^2$  = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteroaromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend definiert sind. Insbesondere werden bei der Definition von  $R^2$   $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_6$  Alkenyl- und Alkynylgruppen, insbesondere  $C_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und Alkynylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt, 25

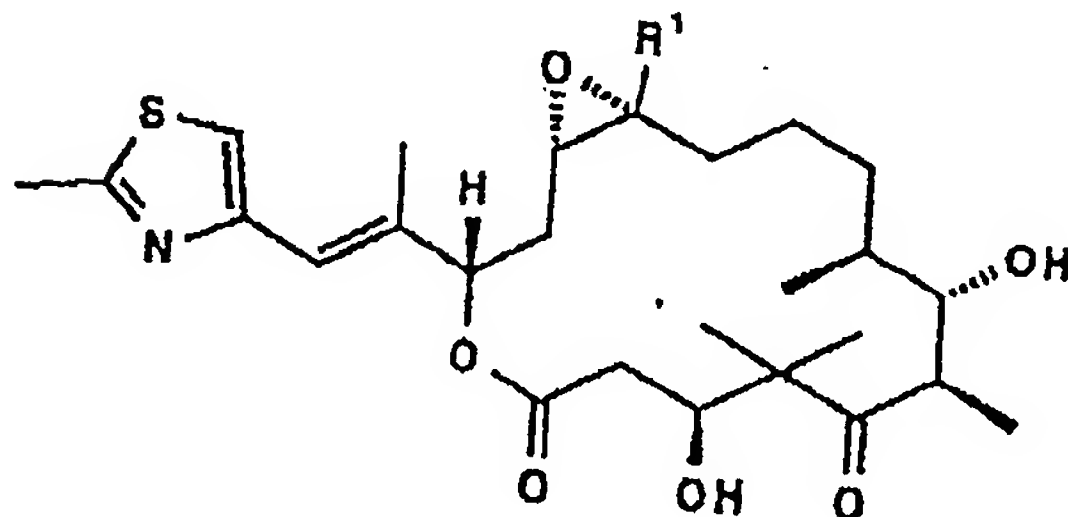
Hal ein Halogenatom wie Br oder I,

X-Y = eine Gruppe der Formel  $-CH_2CH-OP$  oder  $-CH=CH-$ , und

P = eine Schutzgruppe wie TMS. 30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1) 35



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden: 45

(i)

- (a)  $O_3$  in einem Lösungsmittel wie  $CH_2Cl_2$ , und
- (b) reduktive Aufarbeitung, z. B. mit  $Me_2S$ ; 50

(ii)

- (a)  $(CH_3CO)_2O$ ,  $HCO_2H$ ,  $NEt_3$ , DMAP;
- (b) DBU; und
- (c)  $MeOH$ ,  $NH_3$ ; und

(iii)  $Me_3SiCl$ ,  $NEt_3$ . 55

Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $II[ClB(OR)_2]_3$ , wie Tris(ethyldioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

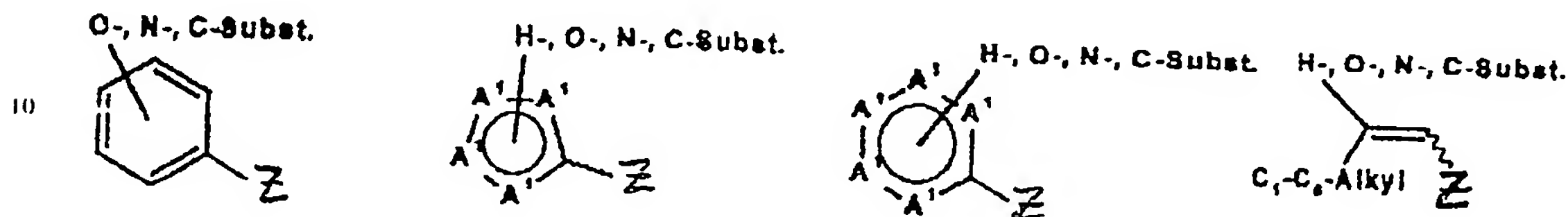
Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminlithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei tiefen Temperaturen wie z. B. bei Temperaturen von weniger als von  $-30^\circ C$ , vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als  $-50^\circ C$ , besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens  $-78^\circ C$  durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Hölle in Tetrahedron 1995, 51, 11219 entnommen werden. 60

Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris-(ethyldioxyboryl)methan und Butyllithium bei  $-78^\circ C$  zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt. 65

Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbe-

dingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N. A. Petasis, I. A. Zavialor, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 567.

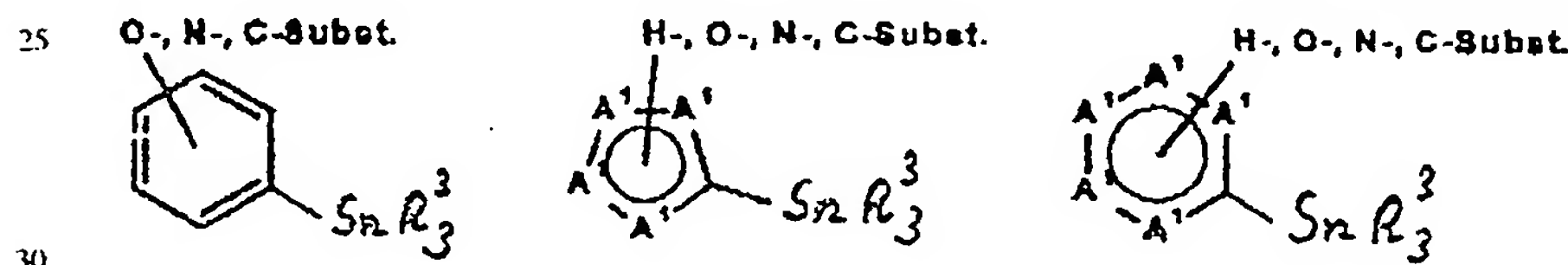
Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $R^2-Z$  umgesetzt werden, wobei  $R^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und  $Z$  ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-OSO_2CF_3$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHOSO_2CF_3$  sein kann. Insbesondere kann die Gruppe  $R^2-Z$  die folgenden Strukturen aufweisen:



15 worin  $A^1$  O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen  $OR^4$ -,  $NR^5R^6$ -, und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen entsprechen.

Insbesondere werden  $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen, insbesondere  $O_1$ - $C_4$  Alkyl-, bzw.  $C_2$ - $C_4$  Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen als Substituenten "C" bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen bevorzugt.

20 Alternativ kann eine Verbindung der Formel (5), dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit  $R^2-SnR^3$  umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie vorstehend definiert ist und  $R^3$  eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylgruppe und besonders bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist. Außerdem kann die Verbindung  $R^2-SnR^3$  eine der folgenden Strukturen aufweisen:



worin die Reste und Substituenten wie vorstehend definiert sind.

Erfindungsgemäß kann weiter eine Verbindung der Formel (6), dadurch hergestellt werden, daß von der Verbindung der Formel (5) die Schutzgruppe z. B. mit einer schwachen Säure, wie Zitronensäure oder Verbindungen wie TBAF, Pyridin x HF, entfernt wird. Gegebenenfalls kann dabei als Lösungsmittel ein Alkohol, wie Methanol, eingesetzt werden, wobei die Temperatur vorzugsweise auf Werte von z. B. 40 bis 60°C, bevorzugt etwa 50°C, eingestellt wird.

Insgesamt kann die Verbindung der Formel (6) durch die vorstehend beschriebenen Schritte (Epothilon A oder B  $\rightarrow$  (2)  $\rightarrow$  (3)  $\rightarrow$  (4)  $\rightarrow$  (5)  $\rightarrow$  (6) oder Epothilon A oder B (2)  $\rightarrow$  (3)  $\rightarrow$  (5)  $\rightarrow$  (6)) hergestellt werden.

Weiter werden erfindungsgemäß Arzneimittel offenbart, die mindestens eine der Verbindungen (2), (3), (4), (5) oder (6) und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungsmittel und Adjuvantien enthalten.

Insbesondere können derartige Verbindungen auch als Cytostatica und für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau eingesetzt werden, wobei sie gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren üblichen Trägern, Adjuvantien und/oder Verdünnungsmitteln verwendet werden.

#### Beispiele

##### Synthese der Ketonderivate 2

Detaillierte Beschreibung siehe DE 195 42 986 A1.

##### Synthese der Alkenylboronsäurederivate 3

(s. auch D. Schummer, G. Höfle Tetrahedron 1995, 51, 11219)

Typisches Beispiel ( $R^1 = H$ ,  $X-Y = CH_2CHOTMS$ ):

55 Tris(ethyldioxyboryl)methan (0,30 g, 1,5 mmol) wurde in  $CH_2Cl_2$ /THF (1 : 1; 4 ml) gelöst vorgelegt und unter Inertgas auf  $-78^\circ C$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 10 min Butyllithium (1,6 M-Lsg in Hexan; 0,73 ml, 1,2 mmol) zugegeben. Nach 2 h wurde Keton 2 (81 mg, 0,15 mmol) in  $CH_2Cl_2$ /THF (1 : 1; 2 ml) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 17 h lang gerührt. Nach Versetzen mit MeOH (2 ml) wurde die klare Reaktionslösung mittels präparativer HPLC (Lichroprep RP-18,  $CH_3CN/H_2O$  75 : 25) gereinigt. Es wurden 57 mg (65%) Alkenylboronsäure 3 als E/Z-Isomerengemisch (6 : 4) erhalten.

60 Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 585 ( $M^+ + H$ );  $^1H$ -NMR: (300 MHz,  $CD_3OD$ ): E-Isomer: 1,91 (s, 3 H), 5,16 (d, 1 H, 10 Hz), 5,49 (s, 1 H), Z-Isomer: 1,85 (d, 3 H, 1,1 Hz), 4,93 (s, 1 H), 5,26 (d, 1 H, 9,6 Hz).

##### Synthese der Iodvinylderivate 4

65 (s. auch N. A. Petasis, I. A. Zavialor, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 567).

Typisches Beispiel ( $R^1 = H$ ,  $X-Y = CH_2CHOTMS$ ):

Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21  $\mu$ mol; E/Z 9 : 1) in  $CH_3CN$  (150  $\mu$ l) unter



Inertgas und Lichtausschluß mit N-Iodsuccinimid (6,0 mg, 27  $\mu$ mol) versetzt und 3 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95 : 5) gereinigt. Es wurden 9 mg (66%) des Iodvinyl-Derivats 4 als E/Z-Isomerengemisch (9 : 1) isoliert.

Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 667 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ );  $^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): E-Isomer: 1,82 (d, 3 H, 1,1 Hz), 5,36 (d, 1 H, 11 Hz), 6,43 (s, 1 H), Z-Isomer: 1,84 (d, 3 H, 1,1 Hz), 5,54 (d, 1 H, 10,5 Hz), 6,09 (s, 1 H).

### Suzuki-Kupplung der Alkenylboronsäure 3

(s. auch A. Suzuki, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 178; A. Torrado, S. Lopez, R. Alvarez, A. R. De Lera Synthesis, 1995, 285).

Typisches Beispiel ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{X-Y} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTMS})$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ):

Eine Lösung von Alkenylboronsäure 3 (12 mg, 21  $\mu$ mol; E/Z 2 : 8) und Thalliummethanolat (2M-Lsg in EtOH; 12  $\mu$ l, 24  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ l) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, dann eine Lösung von Phenylacetaldehyd (4,0  $\mu$ l, 6,0 mg, 29  $\mu$ mol) und Tetrakis(triphenylphosphino)palladium (7,1 mg, 6,2  $\mu$ mol) in THF (150  $\mu$ l) in 30 min zugetropft und erneut 30 min gerührt. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  95 : 5) wurde das phenylanaloge Epothilon 5 (10 mg, 79%, E/Z 2 : 8) als farbloser Feststoff erhalten.

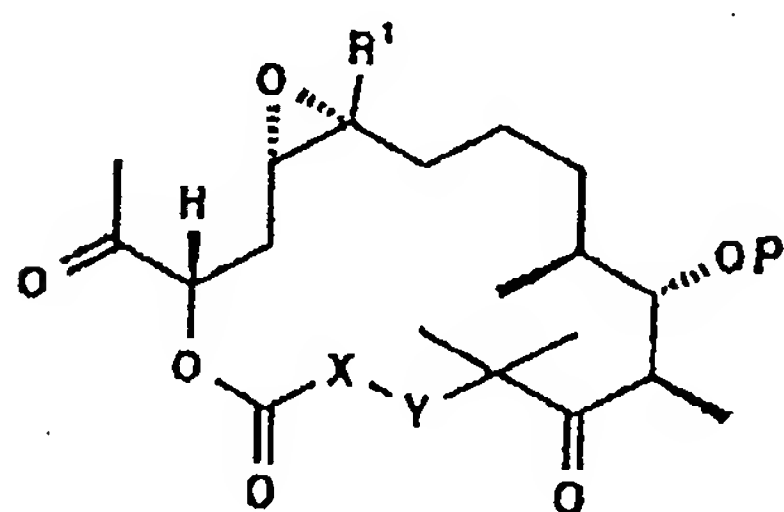
Ausgewählte typische Daten: LC-MS (ESI-MS): 617 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ );  $^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): E-Isomer: 1,87 (d, 3 H, 1,4 Hz), 5,35 (d, 1 H, 10,7 Hz), 6,54 (s, 1 H), Z-Isomer: 1,80 (d, 3 H, 1,5 Hz), 5,61 (d, 1 H, 10,2 Hz), 6,41 (s, 1 H).

### Stille-Kupplung der Iodvinylderivate 4

(s. auch K. C. Nicolaou, Y. He, F. Roschangar, N. P. King, D. Vourloumis, T. Li Angew. Chem. 1998, 110, (1/2), 89).

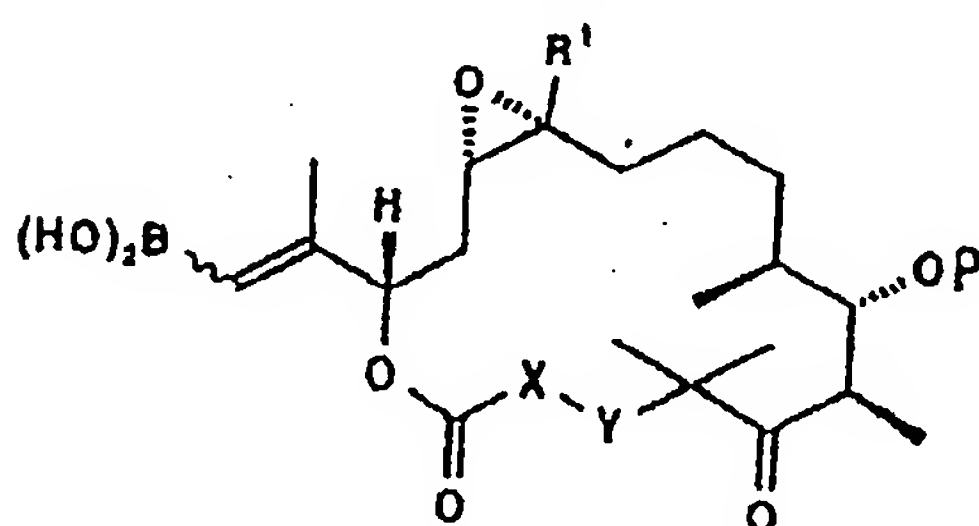
### Patentansprüche

#### 1. Epothilonderivat der Formel (2)



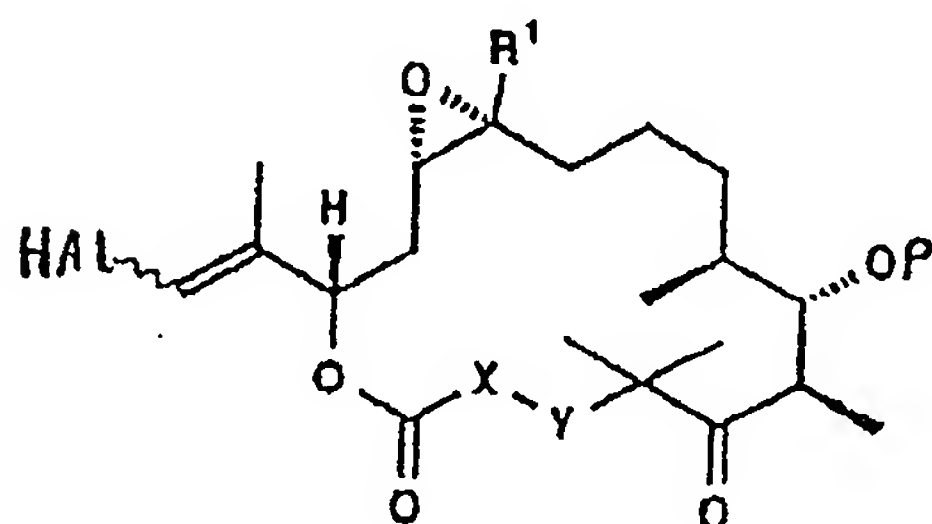
worin  $\text{R}^1$  ein H-Atom oder eine  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_8$ -Alkylgruppe,  $\text{X-Y}$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH-OP}$  oder  $-\text{CH=CH-}$ , und P eine Schutzgruppe ist.

#### 2. Epothilonderivat der Formel (3)



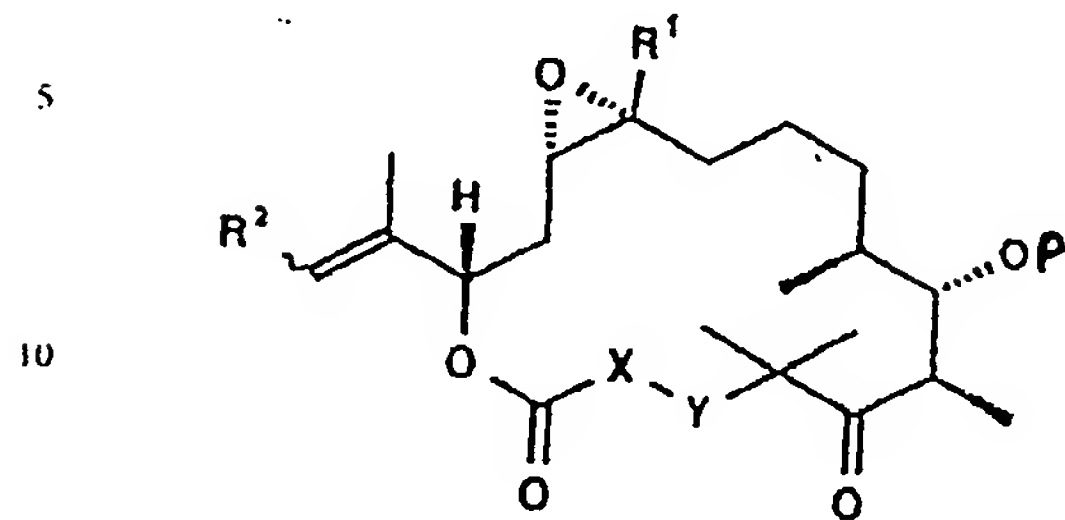
worin die Reste wie in Anspruch 1 definiert sind.

#### 3. Epothilonderivat der Formel (4)



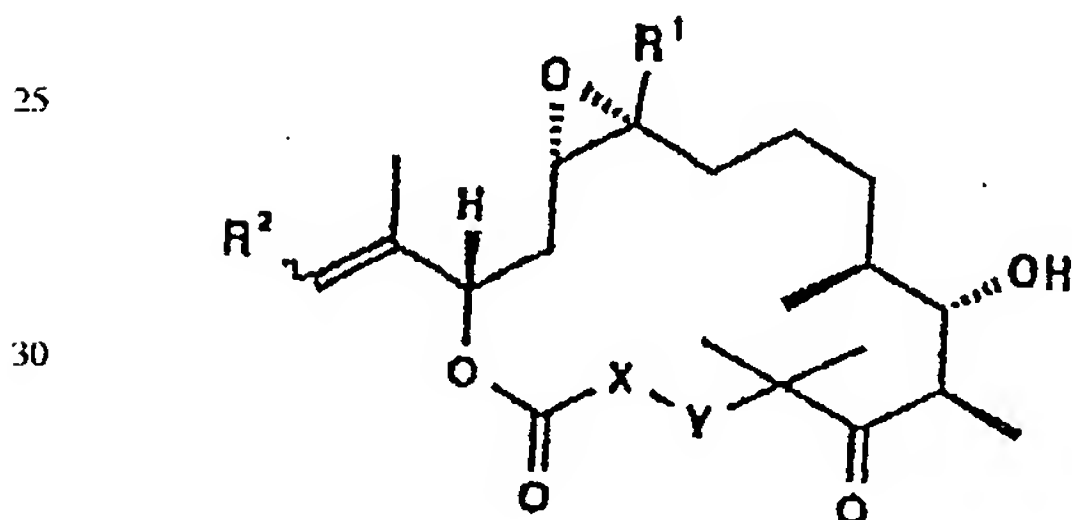
worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind, und Hal ein Halogenatom wie Br oder J ist.

4. Epothilonderivat der Formel (5)



15 worin die Reste  $R^1$ , X-Y und P wie in Anspruch 1 definiert sind und  
 $R^2$  ein monocyclischer Aromat oder eine Vinylgruppe ist, die durch Halogenatome und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ -  
 und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert  
 sein können, oder ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat ist, der eines oder mehrere O- und/oder N-  
 und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder  $OR^4$ - und/oder  $NR^5R^6$ - und/oder Alkyl-, Alkenyl- und/oder  
 20 Alkynylgruppen als Substituenten aufweisen kann, wobei die Reste  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander wie  $R^1$   
 in Anspruch 1 definiert sind, aber von  $R^1$  unabhängig sind.

5. Epothilonderivat der Formel (6)



35 worin die Reste wie in Anspruch 4 definiert sind.

6. Epothilonderivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  ein  
 H-Atom oder eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe ist.

7. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten des mono-  
 cyclischen Aromaten und/oder Heteroaromaten  $C_{1-6}$ -Alkyl- bzw.  $C_{2-6}$ -Alkenyl bzw.  $C_{2-6}$ -Alkynylgruppen, vor-  
 40 zugsweise  $C_{1-4}$ -Alkyl- bzw.  $C_{2-4}$ -Alkenyl bzw.  $C_{2-4}$ -Alkynylgruppen sind und die Halogenatome Fluor-, Chlor-,  
 Brom- oder Jodatome sind.

8. Epothilonderivat nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Aromat bzw. Heteroarom-  
 at 1, 2 oder 3 Substituenten und der Heteroaromat 1, 2 oder Heteroatome aufweist.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (3), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der  
 Formel (2) mit einer Verbindung der Formel  $HC[B(OR)_2]_3$  umgesetzt wird, wobei die Reste wie in einem der vor-  
 45 stehenden Ansprüche definiert sind und R wie  $R^1$  definiert aber von  $R^1$  unabhängig ist.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der  
 Formel (3) mit N-Iod- oder N-Bromsuccinimid umgesetzt wird und die Reste wie in einem der vorstehenden An-  
 sprüche definiert sind.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der  
 Formel (3) durch eine Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel  $R^2-Z$  umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie in ei-  
 nem der vorstehenden Ansprüche definiert ist und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel  $-OSO_2CF_3$ ,  
 $-CH=CHI$ ,  $-CH=CHOSO_2CF_3$  sein kann.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der  
 Formel (4) durch eine Stille-Kupplung mit  $R^2-SnR^3$  umgesetzt wird, wobei  $R^2$  wie in einem der vorstehenden An-  
 sprüche definiert ist und  $R^3$  eine  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, besonders bevor-  
 55 zugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch gekennzeichnet, daß von einer Verbindung  
 der Formel (5) die Schutzgruppe entfernt wird.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (6), dadurch gekennzeichnet, daß es die Verfahrensstu-  
 fen umfaßt, die in den Ansprüchen 9, 10, 11 oder 12 und 13 offenbart sind, wobei die Reste wie in den vorstehenden  
 60 Ansprüchen definiert sind.

15. Arzneimittel, das mindestens eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenen-  
 falls übliche Träger, Verdünnungsmittel und/oder Adjuvantien enthält.

16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Cytostaticum handelt.

17. Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft und/oder Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, das mindestens  
 eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 beschriebenen Verbindungen und gegebenenfalls übliche Träger, Verdünnungs-  
 65 mittel und/oder Adjuvantien enthält.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**